

DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat  
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

12920398

Basic Patent (No,Kind,Date): SU 1469826 A1 951120 <No. of Patents: 001>

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date
SU 1469826	A1	951120	SU 4091452	A	860530 (BASIC)

Priority Data (No,Kind,Date):

SU 4091452 A 860530

PATENT FAMILY:

UNION OF THE SOVIET SOCIALIST REPUBLICS (SU)

Patent (No,Kind,Date): SU 1469826 A1 951120

COPOLYMER OF L-LYSINE AND L-GLUTAMIC ACID CONTAINING SIDE GROUPS AND SHOWING PROLONGED HYPOTENSIVE ACTIVITY AND COMPENSATORY EFFECT AT HEMORRHAGIC SHOCK, AND A METHOD OF ITS PREPARING (English)

Patent Assignee: INST VYSOKOMOLEKULYARNYKH SOED (SU); LENINGPADSKIJ NII KAPDIOLOGII (SU); LENINGPADSKIJ NII SKOPOJ POMOS (SU)

Author (Inventor): VLASOV G P (SU); TSYRLIN V A (SU); GUSEL V A (SU); NADEZHDINA L B (SU); ANDREEVA E N (SU); KOMOGOROVA T A (SU); SYRENSKIJ A V (SU); RUBANOVA N S (SU); MAZURKEVICH G S (SU); TYUKAVIN A I (SU); KRETSEI V (SU)

Priority (No,Kind,Date): SU 4091452 A 860530

Applic (No,Kind,Date): SU 4091452 A 860530

IPC: \* C08G-069/10; A61K-031/785

CA Abstract No: ; 124(26)344510E

Derwent WPI Acc No: ; C 96-266752

Language of Document: Russian

?

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010769798 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1996-266752/199627

XRAM Acc No: C96-084542

**Copolymer of L-lysine and L-glutamic acid having prolonged hypotensive activity - is prepd. by treating L-lysine-L-glutamic acid copolymer with t-butyl-oxy carbonyl deriv. of dopamine**

Patent Assignee: AS USSR HIGH MOL CPDS INST (ASHI-R); LENG D CARDIOLOGY INST (LECA-R); LENG D FIRST AID RES INST (LEFI-R)

Inventor: GUSEL V A; TSYRLIN V A; VLASOV G P

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1469826	A1	19951120	SU 4091452	A	19860530	199627 B
			SU 4091453	A	19860530	

Priority Applications (No Type Date): SU 4091453 A 19860530; SU 4091452 A 19860530

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 1469826	A1	6	C08G-069/10		

Abstract (Basic): SU 1469826 A

Copolymer of L-lysine and L-glutamic acid contg. side dopamine

groups is of formula (I).

$n = 0.47-0.54$ ;  $l = 0.13-0.20$ ;  $k:(l+n) = 0.33:0.67$ ;  $x$  not defined;  
mol. mass = 40000-60000.

Synthesis includes treating 1 pt.wt. copolymer contg. 67 mol.%  
L-lysine and 33 mol.% L-glutamic acid in aq. soln. at pH 7-8, with 1-5  
pts.wt. carbonate of tert-butyloxycarbonyl deriv. of dopamine.

The mass ratio of carbonate to polymer is 1:1-1:5; the output of  
copolymer is 35-42%. The haemo-dynamic effect: max. change in AD w.r.t.  
initial level (-20)-(-17); time of change in AD: 5-6 hrs.; effect in  
haemorrhage shock: lifetime 40-360 mins.; increase in min. vol. of  
blood circulation (MOK): -; decentralisation of blood circulation: +;  
magnitude of AD on background of haemorrhage: 125-135 mm Hg.

USE - Used in chemistry of polymers and in medicine; in polymeric  
physiologically active preps. having prolonged hypotensive activity  
and compensator effect in haemorrhage shock.

Dwg.0/0

Title Terms: COPOLYMER; LYSINE; GLUTAMIC; ACID; PROLONG; HYPOTENSIVE;  
ACTIVE; PREPARATION; TREAT; LYSINE; GLUTAMIC; ACID; COPOLYMER; BUTYL; OXY  
; CARBONYL; DERIVATIVE; DOPAMINE

Derwent Class: A23; A96; B04

International Patent Class (Main): C08G-069/10

International Patent Class (Additional): A61K-031/785

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A05-F03; A09-A; A10-E; A12-V01; B04-N04

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* G015 G100 H1 H100 H101 H182 H4 H401 H441 H8 J4 J471 K0 L4 L463 M280  
M312 M315 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M414 M423 M510  
M520 M531 M540 M620 M710 M903 M904 P526 V902 V917 V921 9627-15801-M  
9627-15801-Q

\*02\* H1 H100 H181 J0 J012 J1 J172 M280 M313 M321 M332 M343 M349 M381 M391  
M416 M423 M620 M710 M800 M903 M904 M910 P526 V902 V917 V921 R03931-M  
R03931-Q

\*03\* H1 H101 H182 J0 J011 J1 J171 M280 M315 M321 M332 M343 M349 M381 M391  
M416 M423 M620 M710 M800 M903 M904 M910 P526 V902 V917 V921 R03253-M  
R03253-Q

Polymer Indexing (PS):

<01>

\*001\* 018; G2073 G2062 D01 D60 F07 F35 D11 D10 D50 D85 F08 F37; G2073  
G2062 D01 D60 F07 F35 D11 D10 D50 D86 F09 F36; P1934-R P0635 D01  
D50 F70; H0022 H0011; M9999 M2324; M9999 M2824; M9999 M2835; H0282;  
L9999 L2391; L9999 L2324; L9999 L2824; L9999 L2835; S9999 S1616  
S1605

\*002\* 018; ND01; ND03; ND06; Q9999 Q8037 Q7987; B9999 B4466-R; B9999  
B4488 B4466; B9999 B5094 B4977 B4740; N9999 N6564

\*003\* 018; D01 D11 D10 D24 D22 D32 D77 D46 D50 D93 F44 F77; H0226

Derwent Registry Numbers: 0116-S; 0116-U; 1655-S; 1655-U

Specific Compound Numbers: R03931-M; R03931-Q; R03253-M; R03253-Q

Generic Compound Numbers: 9627-15801-M; 9627-15801-Q

?





(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 469 826** <sup>(13)</sup> **A1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 08 G 69/10//A 61 K 31/785**

STATE COMMITTEE  
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 4091452/05, 30.05.1986  
4091453/05, 30.05.1986

(46) Date of publication: 20.11.1995

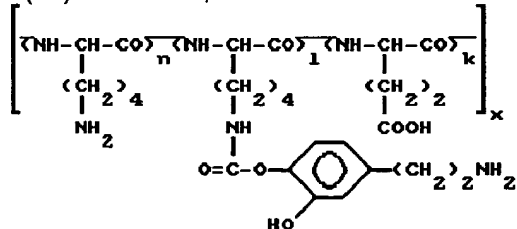
(71) Applicant:  
Institut vysokomolekuljarnykh soedinenij AN  
SSSR,  
Leningradskij nauchno-issledovatel'skij  
institut kardiologii,  
Leningradskij nauchno-issledovatel'skij  
institut skoroj pomoshchi im.I.Ts.Dzhanelidze

(72) Inventor: Vlasov G.P.,  
Tsyrlin V.A., Gusel' V.A., Nadezhkina  
L.B., Andreeva E.N., Komogorova  
T.A., Syrenskij A.V., Rubanova  
N.S., Mazurkevich G.S., Tjukavin A.I., Kretser I.V.

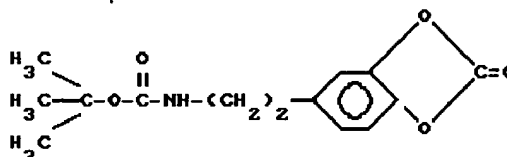
(54) COPOLYMER OF L-LYSINE AND L-GLUTAMIC ACID CONTAINING SIDE GROUPS AND SHOWING PROLONGED HYPOTENSIVE ACTIVITY AND COMPENSATORY EFFECT AT HEMORRHAGIC SHOCK, AND A METHOD OF ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention ensures to synthesize polymeric preparation showing physiological activity. This property is provided by new substance structure of the general formula  $4 \cdot 10^4 - 6 \cdot 10^4$  where  $l$  0.13-20;  $n$  0.47-0.54;  $k:(l+n)$  0.33:0.67, molecular mass is



Method of synthesis involves treatment of 1 mas. p. copolymer of L-lysine with L-glutamic acid with 1-5 mas. p. tert. -butylhydroxycarbonyl derivative carbonate of dopamine of the formula



in aqueous solution, at pH 7-8. Synthesized copolymer can be used in medicine. EFFECT: improved method of synthesis. 3 cl, 1 tbl

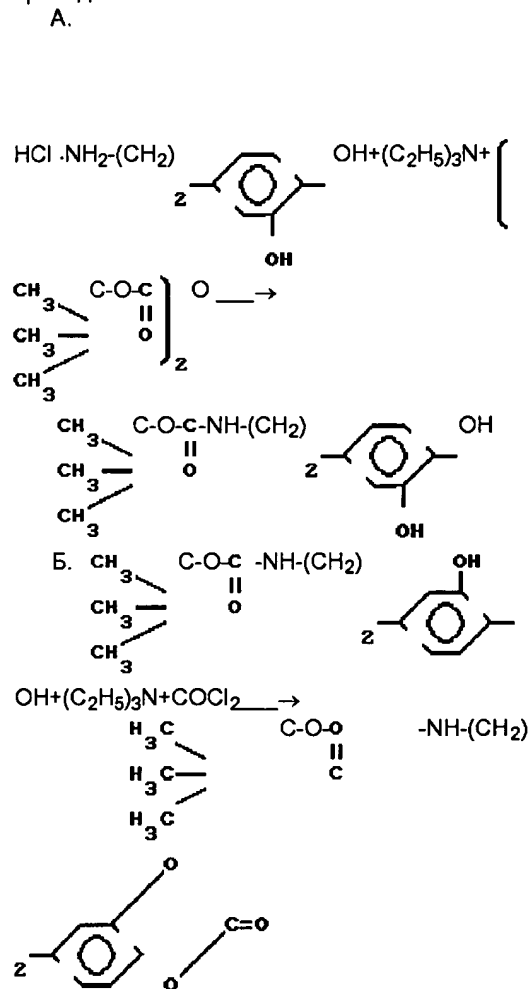
SU 1 469 826 A1

SU 1 469 826 A1

полимеров и медицине, а именно к сополимеру L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащему дофаминовые боковые группы, и способу его получения.

Целью изобретения является создание сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой, обладающего гипотензивной прологированной активностью и компенсаторным эффектом при геморрагическом шоке.

**Пример 1.** Синтез трет-бутилоксикарбонилдофамина (БОК-дофамина) и карбоната БОК-дофамина проводят по схемам:



А. Синтез БОК-дофамина.

1,89 г (0,01 моль) хлоргидрата дофамина растворяют в 30 мл изопропанола в токе  $N_2$ . К раствору добавляют 2,8 мл (0,02 моль) триэтиламина и раствор 2,5 г пирокarbonата в 5 мл изопропанола, а затем сразу еще 1,4 мл триэтиламина. Смесь перемешивают 2 ч при 20°C. Полноту протекания реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии [пластинки Силуфол, система метанолхлороформ (8:2), проявление нингидрином]

После исчезновения пятна дофамина на хроматограмме из раствора отгоняют в вакууме легколетучие компоненты. Остаток растворяют в этилацетате и промывают 5%-ным водным раствором  $KHSO_4$  до тех пор, пока в растворе этилацетата не останется один продукт. Полноту отмытия контролируют методом ТСХ. Раствор сушат над  $MgSO_4$  и отгоняют растворитель.

Остаток кристаллизуют из смеси

перекристаллизованного трет-бутилоксикарбонилдофамина 2 г ( $\approx 79\%$  от расчетного), т.пл. 137-138°C.

Найдено, С 61,35; 61,17; Н 7,69; 7,88, N 5,42; 5,48.

$C_{13}H_{19}O_4N$  (БОК-дофамина).

Вычислено, С 61,64; Н 7,56; N 5,53.

Б. Синтез карбоната БОК-дофамина.

1,40 г (0,0058 моль) БОК-дофамина растворяют в 30 мл сухого тетрагидрофурана. Раствор охлаждают до 0°C и одновременно добавляют раствор 0,6 г (0,006 моль) фосгена, растворенного в 1,4 г безводного бензола ( $\approx 30\%$ -ный раствор), и 1,4 мл (0,01 моль) триэтиламина ( $d^{20}_4=0,726$  г/см<sup>3</sup>). Раствор при перемешивании оставляют на 12 ч. Током азота отдувают избыток фосгена.

На стеклянном фильтре отделяют осадок хлоргидрата триэтиламина. Из фильтрата в вакууме удаляют тетрагидрофуран. Сухой остаток перекристаллизуют из гексана. Выход карбоната БОК-дофамина 1,10 г ( $\approx 62\%$ ), т.пл. 94-96°C.

Найдено, С 60,81; 60,54; Н 6,43; 5,97; N 4,96; 4,88.

$C_{14}H_{17}O_5N$ .

Вычислено, С 60,20; Н 6,13; N 5,01.

Продукт хроматографически однороден [ТСХ, пластинки Силуфол, система хлороформ-метанол (98: 2) или гексан этилацетат (3:8), проявление нингидрином]

Строение карбоната БОК-дофамина подтверждено ИК-спектроскопией: при переходе от БОК-дофамина к карбонату БОК-дофамина наблюдаются (значительные), изменения в области 2000-1800 см<sup>-1</sup> и в области 3700-3500 см<sup>-1</sup>, которые могут быть объяснены замещением гидроксильных групп на карбонатную в бензольном кольце.

**Пример 2.** Получение сополимера.

0,2 г сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой с мол. м.  $6 \cdot 10^4$  растворяют в 10 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия. К этому раствору добавляют раствор 0,2 г карбоната БОК-дофамина в 5 мл диметилформамида. Смесь выдерживают при перемешивании 24 ч. Затем прикапывают концентрированную соляную кислоту до pH 1. Подкисление ведут в токе азота. Раствор выдерживают 5 ч в токе азота. За это время pH изменяется до 2,5. С помощью 20% -ного раствора NaOH pH доводят до 7,0, после чего раствор диализуют против воды до исчезновения ионов  $Cl^-$  (по реакции с  $AgNO_3$ ) и лиофилизуют. Выход сополимерного продукта  $\approx 0,1$  г. С помощью гельхроматографии на сефадеке G-75 определяют молекулярную массу полученного сополимерного продукта, она равна  $6 \cdot 10^4$ . Из спектров кругового дихроизма следует, что присоединилось  $6,3 \cdot 10^{-4}$  моль дофамина на 1 г исходного сополимера, содержащего 0,33 мол.д. L-глутаминовой кислоты и 0,67 мол.д. L-лизина. Значения  $k$ ,  $l$  и  $n$  в сополимере, полученном указанным путем, составляют 0,33; 0,13; 0,54. Данные по примерам 3-14, сравнительные данные и свойства описываемых сополимеров приведены в таблице.

Определение гемодинамического эффекта проводили на 5 наркотизированных (800 мг/кг

кошках и 9 ненаркотизированных крысах. Опыты на кошках выполняют в условиях искусственной вентиляции легких. В яремную вену (для введения испытуемых веществ) и сонную артерию [для регистрации уровня артериального давления (АД) электроманометром] вводят полиэтиленовые катетеры. Крысам катетеры вживлялись в бедренную артерию и яремную вену за 1-2 сут до проведения хронических экспериментов.

Как в острых (на наркотизированных животных), так и в хронических экспериментах действие сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащего дофаминовые боковые группы, оценивались по сравнению с эффектами аналогов по структуре и по эффекту.

Дофамин вводили в дозе 3-5 мг/кг. Через 1-2 с после введения фиксировали повышение уровня АД. При этом средний прирост АД составлял  $37 \pm 7\%$  от исходного уровня. Гипертензивная фаза действия дофамина продолжалась 2-3 мин и сменялась снижением артериального давления. Во всех случаях к восьмой минуте наблюдения уровень АД стабилизировался на величинах, соответствующих исходным. Соплимер испытан на тех же группах животных, что и дофамин.

Предварительно в трех контрольных экспериментах исследовали эффект сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой с мол.м.  $4 \cdot 10^4$ - $6 \cdot 10^4$  в дозах 5,15 и 25 мг/кг, не содержащего дофамина. Влияния сополимера на уровень системного АД не обнаружено.

Описываемый сополимер с дофаминовыми боковыми группами вводили внутривенно в дозе 10-25 мг/кг (или 2-5 мг/кг в расчете на активное начало). Через 7-10 мин после введения соединения развивалось стойкое снижение уровня АД, не сопровождающееся изменениями частоты сердечных сокращений. Уровень АД оставался сниженным на протяжении нескольких часов (при дозе 10-25 мг/кг от 3 до 5-7 ч).

Данные таблицы показывают, что полимерное производное дофамина по величине гипотензивного эффекта находится на уровне, а по продолжительности значительно превышает действие типичных представителей гипотензивных соединений:  $\alpha$ -адреноблокаторов (фентоламин) и ганглиоблокаторов (пептамин), чем достигнуто значительное увеличение продолжительности действия препарата.

Необходимость использования карбоната трет-бутилоксикарбонилдофамина определяется тем, что при таком способе присоединения (за гидроксильную группу) не затрагивается  $\text{NH}_2$ -группа, необходимая для проявления биологических свойств.

Результаты контрольной группы животных показали типичные для тяжелого геморрагического шока нарушения гемодинамики. Системное АД после кровопотери устанавливалось и поддерживалось на критическом уровне. Наблюдалась сильная гипотензия, что являлось следствием прогрессирующего снижения МОК из-за уменьшения систолического объема сердца, достаточного

гемодинамики. Компенсаторного увеличения общего периферического сосудистого сопротивления у животных контрольной группы не отмечалось. После кровопотери развивалась централизация кровообращения, которая ко второму часу увеличивалась на 50%. Перераспределение уменьшенно МОК обеспечивалось за счет резкого ограничения кровотока в бассейне брюшной аорты. Наступавшая затем декомпенсация кровообращения при отсутствии фармакологической коррекции ограничивала продолжительность жизни животных на уровне  $108 \pm 23$  мин (на 4 животных).

Во второй группе (14 животных) кошкам через 15 мин после кровопотери внутривенно непрерывно вводили дофамин. При этом достигалась стабилизация АД на уровне 90-100 мм рт.ст. преимущественно за счет увеличения производительности сердца. Начиная с третьего часа наблюдения отмечалась брадикардия, что обеспечивало длительное поддержание систолического объема на стабильном уровне вплоть до периода декомпенсации. В отличие от изменения регионарного кровотока в контрольной группе у этих животных на протяжении 5 ч доля кровотока в спланхическом ретокте относительно не изменялась, а в бассейне каудальной аорты снижалась до 33% от исходного значения. В последующем усиливалась централизация кровообращения, что свидетельствовало о срыве механизмов компенсации. Продолжительность жизни животных этой группы была в 4,3 раза больше, чем в контроле.

В третьей группе (5 животных) вводился заявленный сополимер L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащий дофаминовые боковые группы.

Введение осуществляли в количестве 2,5 мг/кг однократно через 15 мин после стандартной кровопотери. Через 30-90 мин от момента введения сополимера отмечалось восстановление АД до уровня 125-135 мм рт.ст. (исходное АД до кровопотери составляло 145-160 мм рт.ст.).

Установившийся уровень АД поддерживался в течение 4-6 ч за счет возрастания общего периферического сосудистого сопротивления в 1,3-1,5 раза без увеличения МОК.

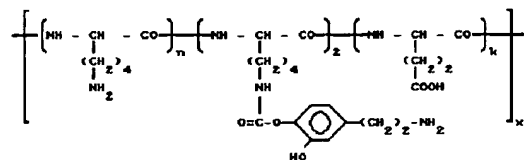
Если в ответ на кровопотерю наблюдалось преимущественное кровоснабжение органов и тканей головы и грудной клетки, то после введения сополимера заявленной структуры реакция централизации нивелировалась. Наблюдалось относительное увеличение (на 40-45%) кровотока в бассейне брюшной аорты. Оптимизация кровотока в спланхическом регионе сочеталась с ограничением МОК в бассейне каудальной аорты.

Период компенсации после однократного введения сополимера заявленной структуры в дозе 2,5 мг/кг составлял 4-6 ч. Таким образом, продолжительность жизни животных в сравнении с контролем увеличивалась в 2-3 раза. Более слабый эффект компенсации был достигнут при капельном введении дофамина в количестве 12 мг/кг мин, таким образом, за 240-360 мин вводили в 1,8-2 раза большее количество активного начала, чем в случае

Полученный результат позволяет заключить, что биотрансформация полимерного соединения дофамина в организме существенно отличается от дофамина-мономера.

### Формула изобретения:

1. Сополимер L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащий дофаминовые боковые группы, общей формулы



где  $n$  0,47 0,54;

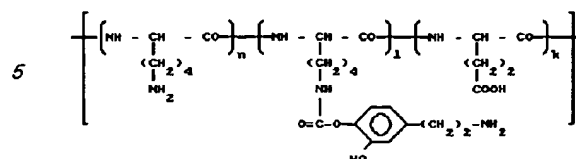
$l$  0,13 0,20;

$k$  ( $l + n$ ) 0,33 0,67,

с мол. мас.  $4 \cdot 10^4$   $6 \cdot 10^4$ , обладающий пролонгированной гипотензивной активностью и компенсаторным эффектом при геморрагическом шоке.

2. Способ получения сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащего

формулы

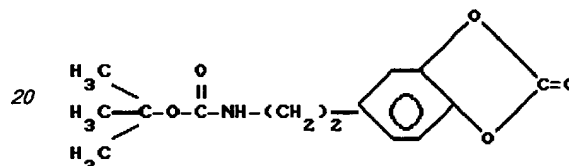


где  $n$  0,47 0,54;

$l$  0,13 0,20;

$k$  ( $l + n$ ) 0,33 0,67,

закрывающийся в обработке 1 мас. ч. сополимера 67 мол. L-лизина с 33 мол. L-глутаминовой кислоты в водном растворе при pH 7 8 1 5 мас. ч. карбоната трет-бутилоксикарбонильного производного дофамина формулы



25

30

35

40

45

50

55

60

Пример	Условия реакции			Выход сополимера, %	Структура целевого сополимера		Гемодинамический эффект		Эффект при геморрагическом шоке			
	массовое соотношение карбоната и полимера	молекулярная масса полимера	pH		I	n	максимальное изменение АД, % к исходному уровню	продолжительность изменения АД, ч	Продолжительность жизни, мин	Эффект увеличения МОК*	Децентрализация кровообращения	Величина АД на фоне геморрагии, мм рт. ст.
2	1:1	$6 \cdot 10^4$	8	37,5	0,13	0,54	-17	5	40	-	+	125
3	1:1,5	$4 \cdot 10^4$	7,5	35	0,13	0,54	-17	5	245	-	+	130
4	1:3	$4 \cdot 10^4$	7	40	0,17	0,50	-18	5,5	320	-	+	130
5	1:5	$6 \cdot 10^4$	8	42	0,2	0,47	-20	6	360	-	+	135
6												
(контр.)	1:7	$6 \cdot 10^4$	8	46	0,2	0,47	-20	6	360	-	+	135
7												
(контр.)	1:1	$4 \cdot 10^4$	9	15	0,13	0,54	-17	5	245	-	+	125
8	Дофамин						+37	2-3 мин	300±55	+	+	90-100
9	Имобилизованный дофамин (10)						-50	1	-	-	-	-
(сравн.)							-11	20 мин	-	-	-	-
10	Фентоламин (11)						-27	45 мин				
(сравн.)	Пентамин (12)						Эффекта нет					
11	Сополимер L-лизин-L-глутамат											
(сравн.)	Без добавки сополимера								108±23	-	-	40-50
12	Гиперосмотический раствор хлористого натрия (2400 ммоль/л; 4 мл/кг)								Данных нет	+	Данных нет	81
13												
(сравн.)												
14												
(сравн.)												

\* МОК – минутный объем кровообращения

\*\* Значение параметра k во всех примерах составляет 0,33 мол.д.